

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

1260

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques-Bertrand OQUET

Né le 18 Novembre 1914, à SAINT-DOMINGUE (Antilles)

Externe des Hôpitaux de Nantes

Contribution à l'étude
du traitement par les hormones ovariennes
des troubles menstruels
des tuberculeuses pulmonaires

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

1260

1261

1262

1263

1264

1265

1266

1267

1268

1269

1270

1271

1272

1273

1274

1275

1276

1277

1278

1279

1280

1281

1282

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques-Bertrand OQUET

Né le 18 Novembre 1914, à SAINT-DOMINGUE (Antilles)

Externe des Hôpitaux de Nantes

Contribution à l'étude
du traitement par les hormones ovariennes
des troubles menstruels
des tuberculeuses pulmonaires

ésident : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

I. — Professeurs

Anatomie	
Physiologie	
Physique médicale	
Chimie médicale	
Bactériologie	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Pathologie médicale et générale	
Pathologie médicale	
Pathologie chirurgicale	
Anatomie pathologique	
Histologie	
Pharmacologie et matière médicale	
Thérapeutique	
Hygiène et médecine préventive	
Médecine légale	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	
Pathologie expérimentale et comparée	
Hydrologie thérapeutique et climatologie	
Clinique médicale	
Hygiène et clinique de la pré	
Clinique des maladies des en	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique des maladies infectieuses	
Clinique chirurgicale	
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements	
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique	
Clinique de la Tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	
Clinique de neuro-chirurgie	
Clinique cardiologie	
Assistance médico-sociale	

Professeurs sans chaire



MM.
ROUVIERE.
LEON BINET.
STROHL.
POLONOVSKI.
Robert DEBRE.
BRUMPT.
BAUDOUIN.
ABRAMI.
MONDOR.
LEROUX.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
HARVIER.
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL-LAVASTINE.
PIESSINGER.
CHIRAY.
LOEPER.
CARNOT.
Marcel LABBE.
CLERC.
LEREBOULET
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CUNEO.
GOSSET.
GREGOIRE.
LENORMANT.
TERRIEN.
CHEVASSU.
LEVY-SOLAL.
COUVELAIRE.
JEANNIN.
MOCOQUOT.
OMBREDANNE.
RATHERY.
LEMAITRE.
Pierre DUVAL.
VILLARET.
TROISIER.
MATHIEU.
Clovis VINCENT.
LAUBRY.
N...
HAZARD.
HOVELACQUE.
MULON.
OLIVIER.
SANNIE.
VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.	
AMELINE	 Pathologie chirurgicale.
BARIETY	 Pathologie médicale.
BERNARD Henri	 Pathologie médicale.
BERNARD Et.	 Pathologie médicale.
BESANÇON (J.).	 Hydrologie.
BOULIN	 Pathologie médicale.
BULLIARD	 Histologie.
CATHALA	 Pathologie médicale.
COSTE	 Pathologie médicale.
CHEVALLIER	 Pathologie médicale.
DOGNON	 Physique
FUNK-	 Pathologie chirurgicale.
FEY	 Urologie.
GAILLARD	 Parasitologie.
GASTINEL	 Bactériologie.

MM.	
DE GAUDART	 Pathologie chirurgicale.
D'ALLAINES	 Physiologie.
GAYET	 Pathologie médicale.
DE GENNES	 Histologie.
GIROUD	 Pathologie médicale.
HAGUENAU	 Oto-rhino-laryngologie.
HALPHEN	 Anatomie pathologique.
HUGUENIN	 Hygiène.
JOANNON	 Obstétrique.
LACOMME	 Pathologie médicale.
LANTUEJOUL	 Parasitologie.
LAROCHE Guy.	 Pathologie médicale.
LAVIER	 Pathologie médicale.
LELONG	 Pathologie médicale.

MM.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
LEVY (M^{re} J.) Pharmacologie.
LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
MOLLARET Pathologie médicale.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
PETIT-
DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM
PIEDELIEVRE.. Médecine légale
PORTES Obstétrique.
RENARD..... Ophtalmologie.
RICHET Physiologie.
SENEQUE Pathologie chirurgicale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-
BERT Physiologie.
HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.
LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
NEVEU-
LEMAIRE.. Parasitologie.
LE LORIER Obstétrique.
SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
ALAJOUANINE. }
AUBERTIN }
FRULE }
CHABROL..... }
DONZELOT ... }
DUVOIR } Clinique médicale
LIAN }
PASTEUR- VAL-
LERY-RADOT. }
SEZARY }

MM.
BASSET }
BROCQ }
CADENAT }
GATELLIER ... } Clinique chirurgicale
MOURE }
QUENU }
VELTER }

ECALLE }
METZGER ... } Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique
RUPPE Stomatologie.
WEILL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

En témoignage de reconnaissance

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse*

A MES MAITRES

Stage :

MONSIEUR LE DOCTEUR H. LERAT (*In memoriam*)

MONSIEUR LE DOCTEUR PICARD

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR ARONDEL

MONSIEUR LE DOCTEUR BAHUAUD

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT BUREAU

MONSIEUR LE DOCTEUR GAUDIN

MONSIEUR LE DOCTEUR YVES BUREAU

MONSIEUR LE DOCTEUR CASTAGNARY

MONSIEUR LE DOCTEUR DUVERGER

MONSIEUR LE DOCTEUR LEROUX

MONSIEUR LE DOCTEUR PICARD

A MES AMIS

INTRODUCTION

Les troubles de la période menstruelle sont d'observation courante chez les tuberculeuses pulmonaires. C'est ainsi que nos observations, faites au Sanatorium de Chantenay et portant sur 160 malades, montrent que 55 % des tuberculeuses pulmonaires, — pourcentage que l'on retrouve à peu près constant dans les travaux analogues, — présentent :
— soit des troubles génitaux proprement dits :

dysménorrhées, ménorragies, raccourcissement du cycle;

— soit des troubles généraux :

hyperthermie menstruelle et, même plus souvent, pré-menstruelle;
asthénie, anorexie;

— soit des troubles pulmonaires :

poussée congestive, s'extériorisant fréquemment par des hémoptysies.

Le déterminisme de la tuberculose sur ces troubles génitaux semble démontré. Nos observations montrent, en effet, que, 7 fois sur 10, le début de ces troubles coïncide avec celui de la tuberculose chez des femmes antérieurement bien réglées. Bien mieux, l'acuité de ces troubles se calque souvent sur les fluctuations de l'état pulmonaire.

D'autre part, le rôle de cette dysovarie dans la genèse des troubles pulmonaires et généraux, observés au cours de la poussée menstruelle chez les tuberculeuses, avait été déjà mis en lumière depuis un certain temps. De la lecture de nos observations, il ressort également que ces troubles s'observent beaucoup plus souvent chez les tuberculeuses mal réglées.

Il était logique de tenter une thérapeutique ovarienne, et les résultats obtenus ces dernières années par les injections de folliculine avaient fait émettre l'hypothèse d'une carence folliculinique à l'origine de ces troubles.

Mais cette thérapeutique ne s'est pas toujours révélée efficace, parfois même elle s'est montrée funeste, accentuant les troubles qu'on voulait combattre.

On a été amené alors à expérimenter les effets de la deuxième hormone ovarienne, la lutéine, sécrétée par le corps jaune. A plusieurs reprises, nous avons obtenu ainsi des résultats thérapeutiques chez ces folliculino-résistantes.

La difficulté réside dans le fait qu'il est pratiquement impossible de ramener à telle ou telle carence hormonale le syndrome clinique. Il est donc nécessaire d'effectuer des essais prudents, étudiant chez la malade l'action de l'une et de l'autre hormones ovariennes. Pour bien faire, il serait indispensable d'effectuer au préalable, dans chaque cas, des do-

sages de folliculine sanguine et de folliculine urinaire.

Dans ce travail, nous commencerons par la description clinique des troubles menstruels rencontrés chez la tuberculeuse pulmonaire.

Ces troubles sont d'observation banale et déjà ancienne. Nous passerons donc en revue les études dont ils ont été l'objet depuis le milieu du siècle dernier.

Puis, ayant au préalable exposé la physiologie de l'ovaire, nous étudierons, à la faveur des observations que nous avons pu recueillir, le traitement de ces troubles menstruels par l'hormonothérapie ovarienne.

DESCRIPTION CLINIQUE DES TROUBLES MENSTRUELS

Pour plus de commodité, nous classerons les troubles menstruels rencontrés chez la tuberculeuse pulmonaire, en trois catégories, selon qu'ils se manifestent par une symptomatologie :

- d'ordre général,
- d'ordre génital,
- d'ordre pulmonaire.

Cette classification ainsi conçue est artificielle, car le plus souvent la poussée menstruelle est un complexe de ces différents symptômes.

I. — LES TROUBLES GENERAUX

Nous insisterons uniquement sur l'hyperthermie, les autres troubles généraux : migraines, nervosité, vomissements, troubles digestifs, n'étant que des symptômes banaux au cours de toute menstruation, et paraissant se rattacher à un état d'hypersympathicotonie passager.

Toute femme normale, dans les deux, trois jours qui précèdent la menstruation, présente une légère élévation thermique qui passe inaperçue, car elle ne

s'accompagne d'aucun symptôme subjectif (observation, absolument démonstrative à ce sujet, de Mme Hovelacque, *thèse*, Paris, 1921).

Mais, chez la plupart des tuberculeuses pulmonaires, l'augmentation de la température est beaucoup plus élevée et s'accompagne d'une asthénie intense.

Cette hyperthermie précède, accompagne ou suit la menstruation.

A) HYPERTHERMIE PRÉ-MENSTRUELLE.

C'est la plus fréquente. Les courbes thermiques de nos observations la montrent dans 60 % des cas. Elle débute 12 à 8 jours avant l'apparition des règles, rarement par un clocher. Le plus souvent, le maximum thermique a lieu vers le troisième jour après le début du mouvement fébrile et se traduit par une augmentation de 7 à 8 dixièmes, mais peut atteindre un degré.

Toujours, à ce moment, les malades accusent une asthénie marquée, à la fois physique et psychique, que ne justifie pas la température. Hamburger considérait cette asthénie comme une caractéristique des fièvres ovariennes, en dehors de toute tuberculose.

De fait, dans ces cas, la tuberculose ne paraît jouer qu'un rôle déclanchant. Chez les malades qui présentent cette hyperthermie pré-menstruelle, il n'y a pas, semble-t-il, de relation directe entre cette fièvre et le foyer pulmonaire. La courbe thermique évolue et s'abaisse sans qu'il y ait aggravation des lésions

pulmonaires, et la thérapeutique ovarienne a de beaux succès à son actif.

Malheureusement, il n'en est pas ainsi dans les deux autres types de températures menstruelles.

B) HYPERTHERMIE MENSTRUELLE.

Elle débute brusquement la veille des règles. Chez une malade, dont la courbe thermique évoluait entre 37°5 et 38°, il n'est pas rare que le clocher atteigne ou dépasse 39°.

Elle persiste plusieurs jours, avec d'assez nettes rémissions matinales, et s'atténue dans les deux, trois jours qui suivent la menstruation.

Cette fièvre s'accompagne des signes habituels des fortes températures. L'anorexie est totale; l'asthénie plus caractérisée encore. Dans plusieurs cas, nous avons observé parallèlement une expectoration plus abondante.

En somme, il n'est pas douteux que cette fatigue menstruelle n'affecte directement l'état pulmonaire. Ces malades, fortement évolutives, réagissent défavorablement au choc menstruel, comme elles réagiraient à n'importe quel choc.

C) HYPERTHERMIE POST-MENSTRUELLE.

Elle débute, soit vers la fin de la menstruation, soit dans les jours qui la suivent immédiatement.

Comme l'hyperthermie menstruelle, elle affecte

l'état général et a, sur l'évolution de la tuberculose, une influence néfaste.

D'ailleurs, dans ces deux cas, la part de l'ovaire paraît minime et la thérapeutique ovarienne reste inefficace.

II. — LES TROUBLES D'ORDRE GENITAUX

Nos observations nous ont montré la fréquence des troubles génitaux, chez des malades normalement réglées avant le début de leur tuberculose pulmonaire.

Le plus souvent, ces troubles se constituent lentement; mais bien peu de malades y échappent après cinq, six mois de maladie.

A) PERTURBATIONS DU CYCLE.

Souvent, les premières en date.

Il peut s'agir :

- d'avances considérables,
- de retard,
- d'irrégularité complète.

B) MÉNORRAGIES.

Coïncident souvent avec de grandes irrégularités du cycle. Les règles sont particulièrement abondantes, que le cycle soit allongé ou raccourci.

On se doute du retentissement néfaste que peut avoir une telle perte de sang sur l'organisme débilité des tuberculeuses.

Il semble que l'on doive invoquer, à l'origine de

ces ménorragies, un hyperfolliculisme. Celui-ci déterminerait un accroissement intense pseudo-lacunaire de l'endomètre, provoquant, lors de sa chute, une abondante hémorragie.

Le traitement lutéinique est logiquement indiqué dans ces cas et, de fait, donne de bons résultats.

C) DYSMÉNORRHÉES.

Les « règles douloureuses » se rencontrent très fréquemment chez les tuberculeuses. Il s'agit, le plus souvent, de jeunes filles frappées de tuberculose au début de leur puberté. Mais il n'est pas rare que des femmes, bien réglées avant leur maladie, se plaignent de violentes douleurs pré-menstruelles.

A l'inverse des manifestations ménorragiques, celles-ci rentrent dans le cadre des hypo-folliculismes et demandent un traitement folliculinique intensif.

La contre-épreuve thérapeutique a même été fortuitement réalisée. L'échec du traitement folliculinique nous a conduit à expérimenter l'action de la lutéine. L'effet fut désastreux : la dysménorrhée fut plus intense et plus prolongée. Les extraits de corps jaune avaient inhibé une contractibilité utérine déjà déficiente.

Le traitement folliculinique repris sous une forme énergique (Benzoate de folliculine, 1.000 unités par ampoule) donna de bons résultats.

D) AMÉNORRHÉES.

Elles se manifestent dans les premiers mois qui suivent le début de l'atteinte pulmonaire par la tuberculose.

On peut se trouver en présence de deux cas :

- ou bien, l'aménorrhée est « silencieuse », il n'y a pas de réaction locale, pas de réaction générale. Selon l'expression de Caussiman, « la femme oublie son sexe ». Dans ce cas, il n'y a pas à intervenir : cette aménorrhée doit être respectée.
- ou bien, la malade présente, au moment où elle devait avoir ses règles, tous les troubles qu'elle avait coutume d'avoir. On doit alors essayer de la soulager par une thérapeutique appropriée, qui comporte de la folliculine pendant les deux premières semaines du cycle œstral présumé, et de la lutéine pendant la quatrième semaine.

III. — TROUBLE D'ORDRE PULMONAIRE

La description de ces troubles est connue de tous, et, au surplus, n'entre pas dans le cadre de ce travail.

Nous nous contenterons de les énumérer :

- poussées congestives focales,
- hémoptysies,
- accentuation de la dyspnée,
- douleurs pleurales,
- réactions liquidiennes.

L'action de la thérapeutique ovarienne, qui, seule, nous intéresse, est exposée dans les observations citées à la fin de ce travail.

HISTORIQUE

Les troubles menstruels que nous venons de décrire brièvement, sont d'observation banale et connus de longue date.

Nous allons passer en revue les diverses contributions que les auteurs ont apporté à leur étude.

Deux principes vont guider notre recherche bibliographique :

1° L'influence de la tuberculose sur l'activité ovarienne;

2° L'influence de l'activité ovarienne sur la marche de la tuberculose.

DAREMBERG, dans les « Annales de la Médecine », 1880, pose, le premier, le problème dans toute son ampleur.

Il avait observé que les phénomènes congestifs ont lieu aussi bien du côté sain que du côté atteint. De là, il tire sa théorie vaso-motrice réflexe : l'état fluxionnaire génital détermine par voie sympathique des paralysies vaso-motrices, qui peuvent engendrer des phénomènes congestifs en divers points de l'organisme.

« Ces phénomènes passagers, écrit-il, par leur fréquence et leur intensité, peuvent provoquer des lésions permanentes. Leur production n'est due

« qu'à la prédisposition des tissus à les faire naître,
« et, grâce à eux, la prédisposition peut se changer
« en fait accompli. »

Pour Daremberg, ces phénomènes congestifs ne sont que la répercussion banale de la fonction menstruelle normale.

Quant à la fonction menstruelle anormale, elle est caractérisée pour lui par la persistance de l'ovulation sans hémorragie menstruelle. Cette absence de la menstruation lui paraît très dangereuse, car des phénomènes congestifs vont se produire plus intenses au niveau des divers organes, principalement au niveau du poumon : d'où hémoptysies de suppléance.

Il conclut à la nécessité de faire apparaître les règles, lorsque le molimen congestif est conservé, par la révulsion et les emménagogues.

TURBAN, de Davos, signale, le premier, en 1899, la température pré-menstruelle.

SABOURIN, de Durtol, en 1902, met en évidence, par de nombreuses observations, l'influence congestive de la période ovulaire. Et il remarque que les tuberculeuses ont parfois « un regain de belle santé lorsque, pendant neuf mois de gestation, l'empoisonnement cataménial a été suspendu ».

On sait, aujourd'hui, que l'influence heureuse, toute passagère d'ailleurs, d'une grossesse sur la tuberculose pulmonaire, est due au fait que l'utérus gravide, par son volume, repousse le diaphragme et crée ainsi sur le poumon un effet analogue à celui d'un pneumothorax thérapeutique.

De même, Sabourin met, sur le compte de la réapparition de la fonction menstruelle, l'aggravation brutale des lésions pulmonaires que l'on observe généralement après l'accouchement.

La dite aggravation est mise actuellement sur le compte de la brusque décompression provoquée par l'expulsion du fœtus et l'involution utérine.

BEZANÇON (*Bulletin Médical*, 1913) étudie l'origine de la fièvre pré-menstruelle. Pour lui, elle est la conséquence de l'instabilité thermique des tuberculeuses et d'un trouble thyro-ovarien, peut-être d'un « dysfonctionnement du corps jaune ».

LEURET et CAUSSIMON émirent, en 1925, une nouvelle théorie pathogénique, très intéressante : celle d'une bacillémie tuberculeuse, fruste et transitoire, lors de la menstruation.

Au gré de la vague congestive qui réaliserait une véritable inondation des lésions bacillifères, il se produirait une bacillémie périodique plus ou moins intense qui jouerait le principal rôle « dans le déterminisme des complications pulmonaires et extra-pulmonaires de la menstruation ».

LÉON BERNARD et DESBUQUOIS ont tenté, en 1929, de vérifier expérimentalement l'hypothèse de la bacillémie menstruelle.

Ils ont inoculé 30 cobayes, avec du sang prélevé dans les veines de 15 tuberculeuses, au deuxième jour de leur menstruation et en poussée menstruelle confirmée.

Sur ces 30 cobayes :

— 15 seront sacrifiés six semaines après l'inoculation,

— 15 seulement cinq mois après.

.. *Le premier lot de cobayes montre :*

A l'autopsie :

— pas de lésions de tuberculose généralisée,

— réaction ganglionnaire plus ou moins marquée,
frottis ganglionnaires : 5 lames sur 15 montrent des bacilles acido-résistants.

Le deuxième lot, sacrifié cinq mois plus tard, montre :

A l'autopsie :

— aucune lésion tuberculeuse,

— frottis ganglionnaires : tous négatifs.

Cette forme particulière de tuberculose expérimentale du cobaye, dite de Calmette-Valtis, amène les auteurs à conclure à la réalité de la bacillémie tuberculeuse, sous la forme « filtrante », dans un tiers de leurs cas.

Quoi qu'il en soit, la cause déterminante ou favorisante de cette bacillémie transitoire est, pour les promoteurs de l'hypothèse, la congestion utéro-ovarienne.

C'est sur elle que la thérapeutique doit s'efforcer d'agir. Et nous arrivons aux premiers essais de thérapeutique ovarienne.

PARAF et DELIÉ publient, en 1932, dans la *Revue de la Tuberculose*, les résultats favorables obtenus par le corps jaune, dans leurs six cas traités (hyperthermie et dyspnée pré-menstruelle).

P. BOURGEOIS, DE JESENSKY et LAGAILLARDE exposent, en 1935, les résultats intéressants obtenus en traitant la poussée menstruelle par la folliculine (voie buccale, 1.000 unités par jour pendant dix jours).

CH. GAU et LEVERNIEUX, dans leurs thèses (Paris, 1936) donnent les résultats d'une large expérimentation de la folliculino-thérapie, et rapportent aussi quelques résultats favorables dus au corps jaune et à l'anté-hypophyse.

PHYSIOLOGIE DE L'OVAIRE

I. — LE CYCLE ŒSTRAL

C'est l'ensemble des phénomènes déterminés par la sécrétion périodique des hormones ovariennes. On y distingue quatre périodes que, chez la femme, on a pu rattacher au cycle menstruel.

A) PHÉNOMÈNES OVARO-UTÉRINS.

1° La maturation du follicule ou pré-œstrus.

Elle s'effectue pendant les deux premières semaines qui suivent le début des règles et au cours desquelles le follicule grossit, pendant que l'ovule commence ses mitoses de maturation.

2° La ponte ovulaire ou œstrus.

Vers le quinzième jour, le follicule se rompt, et l'ovule est mis en liberté, passe par la trompe et tombe sur la muqueuse utérine. Il active l'expulsion du deuxième globule polaire.

3° La lutéinisation ou post-œstrus.

Trois ou quatre jours après la ponte de l'ovule, la cicatrice laissée par la rupture du follicule se met à proliférer. C'est elle qui forme le corps jaune; celui-ci atteint son maximum au bout d'une dizaine de jours.

- Le corps jaune persiste si l'ovule a été fécondé (corps jaune gestatif);
 - Le corps jaune régresse deux jours après les règles si l'ovule n'a pas été fécondé (corps jaune abortif).
- 4° Les menstrues ou règles.

La muqueuse utérine, qui a proliféré, devient caduque, s'exfolie si l'ovule non fécondé ne s'y est pas fixé.

En somme, le cycle œstral comprend deux phases :

- la phase folliculaire,
- la phase lutéinique;

séparées par la menstruation et se terminant par la menstruation.

B) RETENTISSEMENT SUR LE TRACTUS GÉNITAL.

Les modifications que subit le tractus génital doivent être étudiées aux deux phases folliculaire et lutéinique.

1° Phase folliculaire.

Ovaire :

Tant qu'il reste au repos, le follicule de de Graff est constitué par un ovocyte entouré d'une rangée de cellules folliculeuses.

Au moment où le follicule mûrit, au début d'une phase folliculaire, ces cellules se multiplient rapidement, forment un massif qui se transformera bientôt en une vésicule kystique faisant saillie à la surface de l'ovaire et remplie par le liquor folliculi.

Trompes :

Les cellules de l'épithélium tubaire augmentent de volume et élaborent une sécrétion mucoïde. Cette sé-

crétion, d'après les travaux de Courrier, est contemporaine de l'évolution du follicule et non de celle du corps jaune. Elle atteint son maximum au moment de la ponte ovulaire, de telle sorte que le matériel élaboré se trouve dans le canal au moment où les éléments sexuels le parcourent.

En même temps, les trompes présentent des contractions péristaltiques rapides.

Utérus :

Les modifications de la muqueuse utérine au cours du cycle ovarien sont un des points les mieux connus de l'hysto-physiologie génitale.

La muqueuse s'épaissit considérablement, elle est le siège d'une intense hyperhémie par accroissement du réseau artério-veineux et vaso-dilatation. La musculuse s'épaissit, le chorion est œdédiatié.

Quand l'ovule est expulsé, il tombe sur les franges du pavillon. Il dégénérera, en l'absence de spermatozoïdes, au cours de son trajet dans l'oviducte.

2° Phase lutéinique.

La follicule, après sa déhiscence, se transforme en un corps jaune dont les cellules ne sont autres que les cellules granuleuses qui s'hypertrophient et se chargent d'enclaves.

Les vaisseaux de la thèque interne viennent irriguer cette granulosa qui fonctionne dès lors comme une glande à sécrétion interne.

Sous son influence, le tractus génital préparé par l'action de l'hormone folliculaire achève son évolution. L'utérus subit des modifications dont le but es-

sentiel est de le préparer à la nidation de l'œuf. La prolifération endométriale s'accroît. Les glandes choriales s'hypertrophient. La muqueuse s'épaissit encore, sa surface s'étend et se plisse en de nombreuses franges qui lui donne, à la coupe, un aspect « en dentelle » caractéristique.

A cette phase lutéinique, la contractibilité du muscle utérin est inhibée. Ce qui favorise la nidation de l'ovule fécondé. Mais, en l'absence de fécondation, le corps jaune régresse et se transforme en un corpus albicans, simple cicatrice, et l'utérus va se séparer des couches superficielles de l'endomètre, produisant une hémorragie externe plus ou moins abondante : l'hémorragie menstruelle.

La période menstruelle terminée, un nouveau follicule va murir, en même temps que l'endomètre se reconstitue et un nouveau cycle va recommencer.

II. — LES HORMONES OVARIENNES

Il y a deux hormones ovariennes :

- la folliculine, pendant le pré-œstrus;
- la lutéine, ou progestine, pendant le post-œstrus.

La folliculine réalise l'état congestif du tractus génital; elle est à la base de la ponte ovulaire. C'est l'hormone du rut animal.

Elle passe rapidement dans le sang, où on la détecte sans pouvoir la doser, et elle est éliminée par les urines.

Lorsqu'il y a eu fécondation, la quantité de folli-

culine augmente dans les urines et dans le sang. Mais Zondeck a démontré que cette folliculine était alors sécrétée par le placenta (il n'y a plus de maturation folliculaire) et qu'elle passe dans le sang du nouveau-né. C'est ainsi que peut s'expliquer la poussée lactée du nouveau-né.

Si on injecte de la folliculine à une femelle impubère ou à une femelle castrée, on réalise l'œstrus physiologique (modification du tractus génital et des muqueuses).

La lutéine. — L'existence de cette hormone a été pressentie, par l'Ecole de Nancy, longtemps avant qu'elle fut démontrée par Corner, en 1926.

Elle préside à la prolifération de la muqueuse utérine en vue de la nidation de l'œuf.

Elle favorise la continuation de la grossesse, en inhibant la maturation de nouveaux follicules et les contractions de l'utérus. Si, en effet, on détruit le corps jaune, sécréteur de lutéine, on arrête la gestation de l'animal et l'avortement a lieu immédiatement.

III. — RELATION DES HORMONES GENITALES ENTRE ELLES ET AVEC LES HORMONES HYPOPHYSAIRES

Il est indispensable, avant de passer à la thérapeutique proprement dite, d'insister sur l'antagonisme et la synergie :

- des hormones ovariennes entre elles;
- des hormones ovariennes et des hormones hypophysaires.

A) HORMONES OVARIENNES.

Folliculine et lutéine sont des hormones différentes, du moins quant à leurs actions, qui sont distinctes et successives

1° Cette succession répond d'abord à une certaine synergie de deux hormones.

La lutéine ne peut agir qu'à condition que la muqueuse utérine ait subi l'action sensibilisatrice de la folliculine. On ne devra donc pas, sauf exception, administrer de la lutéine sans s'être assuré que la folliculine a rempli sa fonction.

2° Dans cette succession, on peut voir aussi que la lutéine et la folliculine jouissent vis-à-vis l'une de l'autre de propriétés antagonistes.

Un excès de folliculine inhibe la sécrétion ou l'action de la lutéine. Elle est nette chez un animal gravide dont on provoque l'avortement par des doses répétées et fortes de folliculine.

De même, l'excès de lutéine gêne la formation de folliculine et gêne le cycle ovarien suivant.

B) HORMONES OVARIENNES ET HYPOPHYSAIRES.

La sécrétion de l'ovaire est sous la dépendance de l'hormone gonadatrophe :

- la gonadostimuline A influence la maturation folliculaire,
- la gonadostimuline B influence la lutéinisation.

De là, résulte une notion de synergie entre les deux glandes.

OBSERVATIONS

I. — TROUBLES D'ORDRE GENERAL ET HYPERTHERMIE

OBSERVATION N° 1. — Mlle Simone A..., 19 ans, sans profession.

Père mort de tuberculose pulmonaire à l'âge de 50 ans.

Elle a fait une pleurésie séro-fibrineuse droite à l'âge de 16 ans. Guérison. Mais, deux ans après, apparition d'une tuberculose pulmonaire : caverne du sommet droit, examens de crachats positifs; température habituelle : 37°2 et 37°6. En période pré-menstruelle : 37°5 à 38°3. Pneumothorax après section de brides.

Depuis sa pleurésie, la malade n'est réglée que toutes les 5 ou 6 semaines; pertes peu abondantes.

Folliculinothérapie : 0,5 mg. tous les quatre jours en injection, pendant quinze jours par mois.

Les règles deviennent à peu près normales.

La température vespérale ne dépasse pas 37°7 en période menstruelle.

OBSERVATION N° 2. — Mlle Lucienne M..., 34 ans, couturière.

Tuberculose fibro-caséuse gauche.

Régularité du cycle menstruel, mais pertes peu abondantes. Dans la semaine qui précède ses règles la malade éprouve : fatigue intense, douleurs pleurales, hyperthermie 38°2.

Pendant deux mois, folliculinothérapie, sans résultat.

Lutéine : 0,5 mg. tous les deux jours, pendant les 10 jours qui précèdent les règles.

Résultats :
pas d'asthénie,
plus de douleurs pleurales,
Température = 37°5.

OBSERVATION N° 3. — Mlle Jeanne F..., 25 ans, sténodactylographe.

Tuberculose cavitaire bilatérale, gros amaigrissement et règles très peu abondantes et irrégulières, depuis le début de la maladie, en février 1938.

Hyperthermie menstruelle : 38°-38°4, pendant trois jours, asthénie marquée.

La folliculine donne des résultats décevants.

La lutéine, au contraire, administrée en injection tous les jours de la semaine qui précède la venue des règles, apporte une amélioration : époques menstruelles régulières, baisse de la température menstruelle.

II. — TROUBLES GENITAUX

A) MÉNORRAGIES.

OBSERVATION N° 4. — Mlle Andrée D..., 22 ans.

Tuberculose fibreuse bilatérale.

Léger retard des règles.

Mais celles-ci sont très abondantes.

Sept injections de lutéine 0,2 mg. dans la semaine qui précède les règles.

Résultats : régularisation de la menstruation, les pertes sont d'abondance normale, meilleur état général.

Ce traitement est poursuivi depuis 6 mois, l'amélioration se maintient.

OBSERVATION N° 5. — Mlle M..., 23 ans.

Deux petites cavernes, sommet gauche. Lésion de tramite à droite.

Bien réglée avant le début de sa tuberculose, la malade voit maintenant ses règles apparaître toutes les trois semaines; elles durent 6 à 7 jours, très abondantes.

A la suite de chaque époque, la malade se sent très affaiblie.

Tendance évolutive des lésions.

A deux reprises, des dosages de la folliculine dans le sang et dans les urines sont effectués, démontrant chaque fois un hyperfolliculisme.

Le traitement lutéinique est instauré; progressivement on obtient :

- un allongement du cycle,
- une diminution de l'hémorragie. Par voie de conséquence, légère amélioration de l'état général.

B) DYSMÉNORRÉES.

OBSERVATION N° 6. — Mme Louise R..., 24 ans.

Normalement réglée depuis l'âge de treize ans; elle le reste jusqu'à dix-huit ans, époque où elle fait une forte pleurésie séro-fibrineuse gauche.

Guérison, mais depuis retard des règles, dont l'apparition provoque des douleurs.

Mariage à l'âge de 23 ans. Six mois après, hémoptysie révélatrice d'une tuberculose cavitaire gauche.

Thérapeutique : folliculine, doses moyennes, 5 injections de 0,5 mg., une piqûre tous les trois jours, pendant les deux premières semaines du cycle.

Pas de résultats appréciables.

Essai par le corps jaune : règles encore plus douloureuses.

Reprise du traitement folliculinique, mais plus intensif, 1 mg. tous les trois jours, pendant 15 jours; sédation progressive des douleurs; un traitement d'entretien à dose plus faible maintient l'amélioration.

OBSERVATION N° 7. — Mlle Juliette F..., 19 ans.

Tuberculose fibreuse micro-nodulaire bilatérale.

Douleurs violentes la veille et les premiers jours des règles, hyperthermie pré-menstruelle.

Folliculine : 4 injections de 1 mg. par mois.

Règles presque indolores, plus d'ascension thermique pré-menstruelle.

III. — TROUBLES PULMONAIRES

OBSERVATION N° 8. — Mme B... Adrienne, 30 ans.

Tuberculose cavitaires bilatérale.

Malade réglée toutes les cinq semaines. Petites hémoptysies à chaque période pré-menstruelle.

Injectons de folliculine à dose moyenne.

Le premier mois : deux crachats hémoptoïques seulement.

Traitement d'entretien, disparition complète de toute hémoptysie.

La malade est réglée tous les 30 ou 32 jours.

OBSERVATION N° 9. — Mlle N..., 21 ans.

Tuberculose fibro-caséuse micro-nodulaire bilatérale.

Règles peu abondantes et douloureuses, depuis le début de la maladie.

Crachats hémoptoïques et ascension thermique dans la semaine qui précède les règles.

Succès complet du traitement folliculinique, tant au point de vue pulmonaire que dysménorrhéique.

CONCLUSIONS

On a vu la fréquence avec laquelle la poussée menstruelle est l'occasion de troubles divers chez les tuberculeuses pulmonaires. Rappelons qu'il peut s'agir de troubles :

- soit d'ordre génital,
- soit d'ordre pulmonaire,
- soit d'ordre général.

Chez une même malade, on ne rencontre pas simultanément, sauf exception, ces trois ordres de troubles. La plupart du temps, un seul prédomine. Mais, parfois, ils se succèdent; ainsi, une tuberculeuse, aménorrhéique depuis plusieurs mois, fera une hémoptysie à l'époque présumée de ses règles. Le fait est banal, mais il souligne bien le rôle capital de l'ovaire dans la genèse des troubles pulmonaires et généraux, que l'on rencontre chez les tuberculeuses, à l'occasion de leur poussée menstruelle.

Il était donc logique de pratiquer une thérapeutique ovarienne. Nos observations montrent nettement l'amélioration obtenue, dans bien des cas, par une thérapeutique de substitution ou de stimulation ovarienne.

Mais, avant d'exposer cette thérapeutique, rappe-

lons qu'on doit être pénétré du danger que présente l'opothérapie inconsiderée, surtout à l'occasion de troubles menstruels, qui sont toujours complexes. Un examen clinique attentif doit être compété par des examens de laboratoire. C'est ainsi, par exemple, qu'il faut essayer de savoir si une malade dysménorrhéique a besoin de folliculine ou de lutéine. Pour cela, il serait nécessaire de doser la folliculine dans le sang et dans les urines pour se rendre compte si celle-ci est en excès ou en défaut. Malheureusement, on sait la difficulté de ces dosages.

En résumé, dans la pratique courante, on agira ainsi :

A) TROUBLES GÉNITAUX.

— *Aménorrhées* : folliculine.

Pendant les 15 premiers jours qui suivront le début des règles précédentes (ou époque présumée), on ordonne, soit per os, soit en injections : 1 mg. de folliculine tous les trois ou quatre jours.

La troisième semaine, on observera un repos médicamenteux.

La quatrième semaine, on prescrira de la lutéine (0,5 mg. tous les deux jours).

— *Dysménorrhées* : Habituellement influencées par la folliculine à forte dose, faire des piqûres de 1 mg.

-- *Ménorragies* : lutéine.

Faire, dans la semaine qui précède les règles, 3 ou 5 injections de 0,5 mg.

B) TROUBLES PULMONAIRES.

Seront traités avec succès par de petites doses de folliculine, soit par per os, soit en injections (0,1 mg.).

C) TROUBLES GÉNÉRAUX.

Aucune schématisation n'est possible, on procédera par essais prudents :

- La folliculine a des succès à son actif.
- Mais la lutéine semble plus efficace.

Enfin, les extraits anté-hypophysaires nous ont donné, dans quelques cas rebelles aux hormones ovariennes, des résultats appréciables.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
LAIGNEI-LAVASTIN E

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRASSART. — Conception moderne de la dysménorrhée. (*Thèse*, 1934.)
- BERNARD et DESBUQUOIS. — Fréquence de la bacillémie chez les tuberculeuses pulmonaires. (*Revue Tuberculose*, 1929.)
- BEZANÇON. — Température et Tuberculose pulmonaire. (*Annales de Médecine*, t. XVI, décembre 1924.)
- *Revue de la Tuberculose*, 1935, 1.
- *Bulletin médical*, 22 octobre 1913, p. 907.
- BOUIN-ANCEL. — Corps jaune et glande mammaire. (*Presse Médicale*, 1925.)
- BROUHA et SIMONNET. — Etude des propriétés physiologiques des extraits de corps jaune. (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, 101, p. 366.)
- BROUHA, DESCLIN et SIMONNET. — Contribution à l'étude de la sécrétion interne du corps jaune. (*Soc. Belge de Biologie*, 30 janvier 1932.)
- BROUHA et DESCLIN. — *Archives intern. de Pharm. et Thérapeutique*, 1934, 48, 147.
- BOURGEOIS, DE JESENSKY et LAGAILLARDE. — *Revue de la Tuberculose*, 1935.
- BURCH (J.). — The diagnostic and classification of menstrual disorders. (*The Journal of the American medical Association*, 9 janvier 1937.)

- CAUSSIMON. — Les fonctions menstruelles de la tuberculeuse pulmonaire. (*Thèse*, Bordeaux, 1925.)
- CAUSSIMON et LEURET. — *Revue de la Tuberculose*, décembre 1925.
- COTTE-VACHEY. — Sur le rôle des cellules lutéiniques de l'ovaire dans les hémorragies utérines. (*Revue française de Gynécologie*, t. XX, 1925.)
- COURRIER. — *C. R. Soc. Biol.*, mai 1931, t. X, p. 1367.
- *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 116.
- COURRIER et KEHL. — Seuils différentiels endocriniens des réactions utérines de la phase lutéinique. (113, 607, 609, 1933.)
- *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 1126, 940-942.
- *C. R. Soc. Biol.*, 100, p. 711, 1929.
- Sur la suspension expérimentale de la phase lutéinique. (*Soc. Biol.*, 18, 2, 1932.)
- Existence de seuils différentiels endocriniens dans les réactions utérines de la phase lutéinique. (*C. R. Soc. Biol.*, 113, 607, 1933.)
- Contribution à l'endocrinologie de la gestation de la lapine. (*C. R. Soc. Biol.*, 114, 1, 317, 1933.)
- Nouvelles recherches sur la gestation chez la lapine. (*C. R. Soc. Biol.*, 110, 940, 17 mars 1933.)
- COURRIER. — *Compte rendu Soc. Biol.*, 115, 1602, 1603, 1934.)
- *Compte rendu Soc. Biol.*, 114, 1373, 1374, 1935.
- Physiologie ovarienne. (*Encyclopédie médico-chirurgicale*, t. Obstétrique.)

DAREMBERG. — *Archives générales de Médecine*, 1880.

DELIÉ. — Contribution à l'étude de l'aménorrhée chez les tuberculeuses pulmonaires. (*Thèse*, Paris, 1932.)

DESCLIN. — Action des grosses doses de folliculine sur le corps jaune et l'anté-hypophyse. (*C. R. Soc. Biol.*, 120, 526-528, 1935.)

— Physiologie du corps jaune. (*Le Scalpel*, N° 27, 8 juillet 1935.)

DESPEIGNES. — Menstruation et tuberculose. (*Thèse*, Lyon, 1925.)

GAU (Ch.). — *Thèse*, Paris, 1936.

GILBERT DREYFUS, MATHIVAT (A.) et WIMPHEN (A.). — Le syndrome hyperfolliculinique. Son traitement par les injections d'hormone lutéinique. (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 20 juillet 1936.)

GRAINICEANO-KERN. — *Presse Médicale*, N° 13, 13 février 1935.

HAMBURGER. — Les fièvres ovariennes. (*Presse Médicale*, 30 janvier 1937.)

HOLLOS. — L'étiologie tuberculeuse des troubles menstruels. (*Presse Médicale*, avril 1912.)

HOVELACQUE. — *Thèse*, Paris, 1921.

JACQUÉLIN. — Le terrain génital de la tuberculose pulmonaire. (*Bulletin Médical*, 21 mars 1936.)

JAMERSON (F.-M.). — Analyse des troubles menstruels chez les tuberculeuses. (*Journal Obst. and Gynec.*, 1933, 25, 122.)

JONG (L. de). — *Thèse*, Paris.

— L'ovaire chez les phthisiques. (Etude anatomo-clinique.)

KEHL. — Ovaire et grossesse. (*Thèse*, Alger, 1934.)

KNAUSS. — Fonction du corps jaune. (*Klin. Woch.* N° 2, 1930, p. 961.)

LACASSAGNE. — *Paris Médical*, 1935, 16 mars, p. 233.

— *Compte rendu Soc. Biol.*, 1934, t. 115, p. 937.

LAROCHE (Guy) et MEURS-BLATTER (Mme). — Recherches cliniques sur la lutéine et l'hormone gonadotrope anté-hypophysaire dans les hémorragies génitales. (*Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, 1935, N° 9, p. 835 à 837.)

LEURET. — Introduction à l'étude de la tuberculose. (*Journal Méd. Bordeaux*, 25 novembre 1921.)

LEVERNIEUX. — *Thèse*, Paris, 1936.

MIGLIAVACCA. — Sur la présence de l'hormone lutéinisante dans l'écorce surrénale. (*Archives internationales de Physiologie*, 36, p. 137, avril 1933.)

MORICARD. — Formation du corps jaune après injection d'hormone anté-hypophysaire. (*Bulletin Soc. Sexol.*, 1208, 21 janvier 1934.)

— Folliculine. (*Thèse*, Paris, 1934, 7.508-153.)

NOBÉCOURT, BRISKAS et ABAZA. — Troubles de la menstruation chez les tuberculeuses à la puberté. (*Presse Médicale*, 7 octobre 1936.)

PARAF et DELIE. — Aménorrhée chez les tuberculeuses pulmonaires. (*Revue Tuberculose*, 1932, p. 717.)

